

PRIORITY DOCUMENT
SUBMITTED OR TRANSMITTED IN
COMPLIANCE WITH
RULE 17.1(a) OR (b)



24 SEP 2004

**Prioritätsbescheinigung über die Einreichung
einer Patentanmeldung**

Aktenzeichen:

102 13 272.0

Anmeldetag:

25. März 2002

Anmelder/Inhaber:

EVOTEC OAI AG, Hamburg/DE

Bezeichnung:

Vorrichtung und Verfahren zur Leitungsankopplung
an fluidische Mikrosysteme

IPC:

F 16 L, B 81 C

REC'D 06 JUN 2003

WIPO PCT

BEST AVAILABLE COPY

Die angehefteten Stücke sind eine richtige und genaue Wiedergabe der ursprünglichen Unterlagen dieser Patentanmeldung.

München, den 10. April 2003
Deutsches Patent- und Markenamt
Der Präsident
Im Auftrag

Ebert

Vorrichtung und Verfahren zur Leitungsankopplung an fluidische Mikrosysteme

Die Erfindung betrifft Vorrichtungen zur Ankopplung von Flüssigkeitsleitungen an fluidische Mikrosysteme, insbesondere eine Kopplungseinrichtung zur flüssigkeitsdichten Ankopplung, mindestens einer Flüssigkeitsleitung an ein Fluidiksystem, und Verfahren zur Leitungsankopplung an fluidische Mikrosysteme.

In der Biotechnologie, Analytik, medizinischen Forschung, Diagnostik und bei pharmazeutischen Screeningtechniken werden zur Handhabung suspendierter biologischer oder synthetischer Proben Fluidiksysteme verwendet. Von besonderem Interesse sind miniaturisierte Fluidiksysteme (mikrofluidische Systeme, fluidische Mikrosysteme) mit typischen Dimensionen von Fluidikkanälen oder Kompartimenten im Sub-Millimeter-Bereich. Fluidische Mikrosysteme sind insbesondere zur probenspezifischen Einzelzellbehandlung oder -vermessung geeignet und hierzu ggf. mit Mikroelektrodeneinrichtungen ausgestattet. Typischerweise wird ein fluidisches Mikrosystem als kompaktes Bauteil (sog. Chip) hergestellt. Zur Beladung des Mikrosystems mit den jeweiligen Proben (z. B. biologische Zellen, Zellbestandteile, synthetische Partikel und/oder flüssige Medien) sind aus der Praxis die folgenden Techniken bekannt.

Erstens ist es bekannt, Proben in Pipettenspritzen aufzunehmen und über Schläuche zu applizieren, die an das Mikrosystem angeschlossen sind. Ferner ist bekannt, Mikrosysteme laufend mit einem Transport- oder Hüllstrom zu durchsetzen, in den die Proben mit Pumpen (z. B. Spritzenpumpen, Peristaltikpumpen, piezoelektrische Pumpen und dgl.) eingebracht werden. Zum Anschluss von Schläuchen ist bekannt, feste Klebverbindungen bereitzustellen, Aufsteckadapter zu verwenden, die am Mikrosystem ange-

bracht sind (siehe Reichle et al. "BBA", Bd. 1459, 2000, S. 218-229), oder einen Anschluss mit Schraubhülsen zu bilden.

Die feste Anbringung von Schläuchen an Mikrosystemen ist nachteilig, da bei den meisten Anwendungen eine flexible Anpassung des Mikrosystems an die Probenzufuhr und eine separate Handhabung der Schläuche und des Mikrosystems, z. B. für Reinigungszwecke, erwünscht ist. Die Steck- oder Schraubverbindungen hingegen besitzen strömungstechnische Nachteile, da am Ort eines Steck- oder Schraubadapters ein unerwünschtes Totvolumen gebildet wird, bei dem ferner im Vergleich zum angeschlossenen Schlauch eine Änderung des Strömungsquerschnitts erfolgt.

Die Bildung eines Totvolumens verursacht mehrere Probleme. Erstens wird ein quantitativer Probeneintrag oder eine quantitative Probenentnahme bei geringen Zellzahlen und/oder geringen Probenvolumina (z. B. $< 10 \mu\text{l}$, < 1000 Zellen/ μl) erschwert oder ausgeschlossen. Die Anwendungen herkömmlicher Schlauchankopplungen sind auf Mikrosysteme beschränkt, bei denen Volumen im höheren μl - bis ml-Bereich als Vorratsvolumen aufgenommen werden können und die Strömungsgeschwindigkeiten und Volumenflüsse im Bereich $> 100 \mu\text{l/h}$ und die Geschwindigkeiten im Bereich $> 500 \mu\text{m/s}$ liegen und die Wiederfindungsrate bei der untersuchten Probe nicht von maßgeblichem Interesse ist. Dies stellt jedoch eine erhebliche Einschränkung des Einsatzbereiches herkömmlicher Mikrosysteme dar. Des Weiteren ist jedes Totvolumen mit verlängerten Pumpzeiten verbunden. Ein Schlauch mit einem Innendurchmesser von rd. $250 \mu\text{m}$ besitzt auf 1 cm Schlauchlänge ein Volumen von rd. $2 \mu\text{l}$. Bei einer gewünschten Strömungsgeschwindigkeit von z. B. $10 \mu\text{l/h}$ ergibt sich eine Verweilzeit von rd. 10 Minuten. Wenn das Totvolumen sich bspw. über eine Länge von 5 mm erstreckt, ergibt sich eine Verweilzeit von mindestens 5 Minuten. Wenn anwendungsbedingt mehrere Mikrosysteme verkoppelt werden, ergeben sich unakzeptable Verzögerungen.

Meistens ist das Totvolumen auch mit einer Änderung des Strömungsquerschnitts, z. B. einer Verbreiterung, verbunden. Bei einer Verbreiterung oder entsprechend nach einer Verengung kommt es zur Verringerung der Strömungsgeschwindigkeit. Proben oder Probenbestandteile können sich absetzen. Es kann bspw. zu einem unerwünschten Verlust von Zellen kommen.

Die genannten Probleme betreffen nicht nur die Ankopplung von Schläuchen, sondern allgemein auch andere Verbindungen zwischen Flüssigkeitsleitungen (z. B. Kapillaren) und fluidischen Mikrosystemen.

Insbesondere bei der Anwendung von Mikrosystemen mit kleinem Eigenvolumen und/oder bei zellbiologischen oder medizinischen Fragestellungen können die folgenden Anforderungen bestehen. Kleine Zellzahlen im Bereich von 1 bis 500 Zellen sollen mit einer Wiederfindungsrate $> 70\%$ durch das Mikrosystem gespült und in diesem nach verschiedenen Kriterien (z. B. Größe, dielektrische Eigenschaften, optische Eigenschaften, Fluoreszenzeigenschaften) bewertet und manipuliert werden. Dabei sollen typische Pumpgeschwindigkeiten im Bereich von 100 bis 500 $\mu\text{m/s}$ oder Pumpraten im Bereich von 2-20 $\mu\text{l/h}$ realisiert werden. Des Weiteren ist es bei bestimmten Anwendungen erwünscht, die Zellen, ggf. bis hin zu einzelnen Zellen, quantitativ wiederzugewinnen. Hierzu bestehen Anwendungen bspw. beim Isolieren von Klonen ausgehend von einzelnen Zellen und bei der Probenvorbereitung für Einzelzelltechniken, wie Einzelzell-PCR, Einzelzell-CE oder dgl..

Die Aufgabe der Erfindung ist es, verbesserte Vorrichtungen zur Ankopplung von Flüssigkeitsleitungen an fluidische Mikrosysteme bereitzustellen, mit denen die Nachteile herkömmlicher Ankopplungstechniken überwunden werden. Die Vorrichtungen sollen sich insbesondere durch einen erweiterten Anwendungsbereich, eine

hohe Flexibilität und verbesserte strömungstechnische Eigenschaften, wie z. B. ein minimales Totvolumen und eine Vermeidung von Stufen im Strömungsquerschnitt auszeichnen. Die Aufgabe der Erfindung ist es auch, verbesserte Verfahren zur Ankopplung von Flüssigkeitsleitungen an fluidische Mikrosysteme, insbesondere unter Verwendung derartiger Vorrichtungen, bereitzustellen.

Diese Aufgaben werden mit Kopplungseinrichtungen und mit Verfahren gemäß den Patentansprüchen 1 oder 9 gelöst. Vorteilhafte Ausführungsformen und Anwendungen ergeben sich aus den abhängigen Ansprüchen.

Die Grundidee der Erfindung ist es, eine Kopplungseinrichtung zur flüssigkeitsdichten Ankopplung mindestens einer Flüssigkeitsleitung an ein Fluidiksystem, insbesondere an ein fluidisches Mikrosystem, bereitzustellen, die mindestens eine Dichtungseinrichtung, an der die Flüssigkeitsleitung endet und die eine erste planare Dichtungsfläche zur Auflage auf einer Außenfläche des Fluidiksystems besitzt, durch die das Ende der Flüssigkeitsleitung zu einer Öffnung in der Außenfläche weist, und mindestens eine Klemmeinrichtung umfasst, mit der die Dichtungseinrichtung an das Fluidiksystem anpressbar ist, so dass die erste Dichtungsfläche mit der Außenfläche des Fluidiksystems eine flüssigkeitsdichte Verbindung eingeht. Die Bereitstellung einer Dichtungseinrichtung mit einer radial das Ende der Flüssigkeitsleitung umgebenden Dichtungsfläche besitzt den Vorteil, dass die Flüssigkeitsleitung ohne ein Totvolumen direkt an das Fluidiksystem ankoppelbar ist. Die Flüssigkeitsleitung mündet ohne Zwischenadapter direkt in das Mikrosystem. Mit der Klemmeinrichtung wird eine lösbare Verbindung zwischen der Flüssigkeitsleitung und dem Fluidiksystem hergestellt, die vorteilhafterweise geeignet ist, auch bei erhöhten Drücken abzudichten, und damit auch bei geringen Strömungsquerschnitten hohe Strömungsgeschwindigkeiten ermöglicht, ohne dass durch das

mechanische Anpressen das Fluidiksystem beeinflusst wird. Die erfindungsgemäße Kopplungseinrichtung zeichnet sich durch eine vereinfachte Handhabbarkeit aus. Die mit der Dichtungseinrichtung ausgestattete Flüssigkeitsleitung kann zur Ankopplung an ein Fluidiksystem auf dessen Außenfläche aufgesetzt werden, wobei das Ende der Flüssigkeitsleitung über einer gewählten Öffnung in der Außenfläche angeordnet ist, und durch eine einfache Betätigung der Klemmeinrichtung fixiert werden.

Gemäß einer bevorzugten Ausführungsform der Erfindung wird die Klemmeinrichtung durch mindestens einen Hohlstempel gebildet, der mindestens eine Aufnahme für mindestens einen Teil der Dichtungseinrichtung und ggf. eine Stirnfläche aufweist, mit denen die Dichtungseinrichtung an das Fluidiksystem anpressbar ist. Die Verwendung eines Hohlstempels besitzt den besonderen Vorteil, dass der Anpressdruck zur Fixierung der Dichtungseinrichtung auf der Außenfläche des Fluidiksystems gleichmäßig verteilt und bezogen auf die Dichtungsfläche so gering gewählt werden kann, dass das Fluidiksystem nicht deformiert oder ggf. zerstört wird. Des Weiteren können vorteilhafterweise mehrere Flüssigkeitsleitungen entsprechend mit mehreren Dichtungseinrichtungen platzsparend mit jeweils zugehörigen Hohlstempeln festgehalten werden.

Die Dichtungseinrichtung kann mit dem Ende der Flüssigkeitsleitung integral gebildet oder fest verbunden (z. B. verklebt) sein. Gemäß bevorzugten Ausführungsformen der Erfindung bilden die Flüssigkeitsleitung und die Dichtungseinrichtung jedoch separate, voneinander lösbare Bauteile, die miteinander reversibel verbunden werden können. Hierzu besitzt die Dichtungseinrichtung einen inneren Hohlkanal, der zur lösbaren Aufnahme eines Endbereichs der Flüssigkeitsleitung ausgebildet ist und eine zweite Dichtungsfläche bildet, wobei die Dichtungseinrichtung mit der Klemmeinrichtung an den Endbereich der Flüssigkeitsleitung anpressbar ist, so dass die zweite Dichtungsfläche

mit der Oberfläche des Endbereichs der Flüssigkeitsleitung eine flüssigkeitsdichte Verbindung eingeht. Bei dieser Gestaltung erfüllt die Dichtungseinrichtung vorteilhafterweise eine Doppelfunktion. Das Ende der Flüssigkeitsleitung wird lateral (oder radial) gegenüber der Außenfläche des Fluidiksystems und entsprechend der Ausrichtung der Flüssigkeitsleitung (oder axial) entlang der Oberfläche der Flüssigkeitsleitung abgedichtet. Mit der lösbaren Dichtungseinrichtung ergibt sich der zusätzliche Vorteil einer erweiterten Flexibilität der Kopplungseinrichtung. Die Dichtungseinrichtung kann problemlos an ein Schlauchende gesteckt und mit der Klemmeinrichtung, insbesondere dem Hohlstempel an einem Fluidiksystem fixiert werden. Die Länge der Flüssigkeitsleitung kann vorab optimal an die geometrischen Bedingungen bei der konkreten Anwendung angepasst werden. Schlauchlängen können vermindert und damit Pumpzeiten verkürzt werden.

Gemäß einer weiteren bevorzugten Ausführungsform der Erfindung bildet der Hohlstempel für die Dichtungseinrichtung eine konische oder eine zylindrische Aufnahme, deren maximaler Innendurchmesser geringer als der Außendurchmesser der Dichtungseinrichtung ist. Eine zylindrische Aufnahme besitzt den Vorteil eines gleichmäßigen Anpressens der Dichtungseinrichtung an das Ende der Flüssigkeitsleitung. Mit der konischen Aufnahme wird vorteilhafterweise die gleichzeitige Abdichtung der ersten und zweiten Dichtungsfläche bei der Betätigung der Klemmeinrichtung bewirkt.

Gemäß einer weiteren bevorzugten Ausführungsform der Erfindung ist die Kopplungseinrichtung mit mehreren Dichtungseinrichtungen ausgestattet, mit denen mehrere Flüssigkeitsleitungen an das Fluidiksystem ankoppelbar sind. Die Dichtungseinrichtungen können in einer oder mehreren Dichtungseinheiten reihenweise oder matrixartig miteinander verbunden sein. Ein Vorteil dieser Ausführungsform besteht in der gleichzeitigen und parallelen

Ankopplung einer Vielzahl von Flüssigkeitsleitungen am Fluidiksystem.

Sowohl in Bezug auf die Ausrichtung der Flüssigkeitsleitung relativ zur Öffnung in der Außenfläche des Mikrosystems als auch auf die totvolumenfreie Ankopplung ist es von Vorteil, wenn der Innendurchmesser der Flüssigkeitsleitung geringer als der Durchmesser der Öffnung in der Außenfläche des Fluidiksystems ist. Bei der Ankopplung kommt es zwar zu einer Verbreiterung des Strömungsquerschnittes im Bereich der Öffnung, aber durch die Gestaltung des Mikrosystems, z. B. durch Mikroelektroden in der Nähe der Öffnung kann verhindert werden, dass bei dieser Verbreiterung bspw. Zellverluste durch Absetzen erfolgen.

Ein Gegenstand der Erfindung ist auch ein Verfahren zur flüssigkeitsdichten Ankopplung mindestens einer Flüssigkeitsleitung an ein Fluidiksystem, insbesondere mit einer erfindungsgemäßen Kopplungseinrichtung. Das Verfahren zeichnet sich durch eine Schrittfolge aus, bei der mindestens eine Flüssigkeitsleitung jeweils mit einer Dichtungseinrichtung und der Klemmeinrichtung am Fluidiksystem angekoppelt wird, so dass das Ende der Flüssigkeitsleitung zu einer Öffnung in der Außenfläche des Fluidiksystems ausgerichtet ist, wobei an der Klemmeinrichtung eine Anpresskraft derart ausgebildet wird, dass die Dichtungseinrichtung mit der Außenfläche des Fluidiksystems die flüssigkeitsdichte Verbindung bildet. Das erfindungsgemäße Verfahren besitzt den Vorteil einer einfachen und universalen Anwendung bei verschiedenen, in der Praxis interessierenden Arten von Flüssigkeitsleitungen. Flüssigkeiten, z. B. Partikelsuspensionen, werden totvolumenfrei, d. h. unmittelbar aus der Flüssigkeitsleitung (Hohlkörper) in das mikrofluidische System eingebracht.

Die Erfindung besitzt die folgenden weiteren Vorteile. Die erfindungsgemäße Kopplungseinrichtung ist für den Nutzer einfach

verwendbar. Durch die ebene Ausführung der ersten Dichtfläche ergibt sich eine große Kontaktfläche zur Außenfläche des Fluidiksystems, wodurch eine optimale Abdichtung erzielt wird. Entsprechendes gilt für den in die Klemmeinrichtung ragenden Teil der Dichtungseinrichtung, der eine große Kontaktfläche zum Endbereich der Flüssigkeitsleitung gewährleistet. Die Kopplungseinrichtung zeichnet sich durch eine gleichmäßige Druckverteilung und damit eine geringe mechanische Belastung des Fluidiksystems, insbesondere eines fluidischen Mikrosystems, aus. Auch bei erhöhten Innendrucken ist die Dichtigkeit gewährleistet. Es erfolgt selbst bei Innendrucken von bis zum Beispiel 0.1 MPa eine zuverlässige Abdichtung. Ungeachtet der hierfür erforderlichen Dichtkräfte ist die Kopplungseinrichtung reversibel und leicht (d. h. ohne Werkzeug) und benutzerfreundlich lösbar. Die gesamte Kopplungseinrichtung, Teile von dieser oder ein Verbund aus der Kopplungseinrichtung und den Leitungen können als Einwegartikel gefertigt oder durch ein geeignetes Verfahren sterilisiert werden.

Weitere Vorteile und Einzelheiten der Erfindung werden unter Bezug auf die beigefügten Zeichnungen beschrieben. Es zeigen:

Fig. 1: eine schematische Schnittansicht einer Dichtungseinrichtung gemäß einer bevorzugten Ausführungsform der erfindungsgemäßen Kopplungseinrichtung,

Fig. 2: eine schematische Illustration der Zusammenwirkung von Dichtungs- und Klemmeinrichtungen der erfindungsgemäßen Kopplungseinrichtung,

Fig. 3: eine Perspektivansicht einer Ausführungsform der erfindungsgemäßen Kopplungseinrichtung, die zur Ankopplung von mehreren Flüssigkeitsleitungen ausgelegt ist,

Fig. 4: eine Dichtungseinheit einer Kopplungseinrichtung gemäß Fig. 3,

Fig. 5: zwei Ansichten einer Klemmeinrichtung der Kopplungseinrichtung gemäß Fig. 3,

Fig. 6: eine abgewandelte Ausführungsform der Kopplungseinrichtung gemäß Fig. 3, und

Fig. 7: eine graphische Darstellung von Testergebnissen, die mit einer erfindungsgemäßen Kopplungseinrichtung erhalten wurden.

Die erfindungsgemäße Kopplungseinrichtung wird im Folgenden beispielhaft unter Bezug auf Ausführungsformen beschrieben, die zur Ankopplung von flexiblen Flüssigkeitsleitungen (Schläuchen) an ein fluidisches Mikrosystem eingerichtet sind. Die Erfindung ist nicht auf die illustrierten Gestaltungen beschränkt, sondern auch mit abgewandelten Flüssigkeitsleitungen und Fluidiksystemen realisierbar. Allgemein ist eine Flüssigkeitsleitung ein Hohlkörper, in dem eine flüssige Probe angeordnet ist und der zum Einbringen der Probe in das Fluidiksystem eingerichtet ist. Die Flüssigkeitsleitung kann insbesondere ein Schlauch, eine Kapillare, ein Teil einer Spritze, oder eine Verbindung mit einem Reservoir einer Mikrotiterplatte oder mit einer Flüssigkeitsfördereinrichtung sein.

Fig. 1 illustriert teilweise eine erste Ausführungsform der Kopplungseinrichtung 100, die zur Ankopplung einer Flüssigkeitsleitung 10 am Mikrosystem 20 mit einer Dichtungseinrichtung 30 eingerichtet ist. Die Klemmeinrichtung 40, die Teil der erfindungsgemäßen Kopplungseinrichtung ist, wird aus Übersichtlichkeitsgründen in ihrer Funktion erst in Fig. 2 gezeigt. Die Flüssigkeitsleitung 10 ist bspw. ein Schlauch aus Kunststoffmaterial, z. B. PTFE, PEEK, Polypropylen, Polyethylen, PVC, Sili-

kon, oder eine Kapillare aus Glas, Metall oder einer Metalllegierungen. Das Material wird anwendungsabhängig gewählt und ist vorzugsweise in Bezug auf die zu behandelnden Proben inert (zellverträglich), sterilisierbar und wenig zelladhäsiv. Der Innendurchmesser der Flüssigkeitsleitung 10 beträgt bspw. rd. 250 μm . Bei zellbiologischen Anwendungen ist der Innendurchmesser vorzugsweise im Bereich 120 μm bis 200 μm oder größer.

Das Mikrosystem 20, das in den Figuren 1 und 2 schematisch nur auszugsweise gezeigt ist, wird durch eine Kanal- oder Kompartimentstruktur in einem festen Körper (Chip) gebildet. Die Kanäle 21 des Mikrosystems besitzen Abmessungen, die typischerweise im Bereich von 5 bis 1000 μm (Breite), 5 bis 1000 μm (Höhe) und von 1 bis 100 mm (Länge) liegen. Im Mikrosystem sollen biologische oder synthetische Proben, z. B. Zellen, Zellbestandteile, Makromoleküle, Kunststoffpartikel oder dgl. analysiert, manipuliert, separiert und/oder mikroskopisch bewertet werden (siehe Müller et al. in "Biosensors & Bioelectronics, Bd. 14, 1999, S. 247-256). Für zellbiologische Anwendungen sind die Maße des Kanals 21 bspw.: 40 μm Kanalhöhe, 200 bis 800 μm Kanalbreite, 20 mm Kanallänge. Das Mikrosystem 20 ist je nach seiner Aufgabenstellung in an sich bekannter Weise mit Mess- und/oder Manipulationseinrichtungen, insbesondere mit einer Mikroelektroden-einrichtung (nicht gezeigt) zur dielektrophoretischen Manipulierung und/oder Vermessung von Partikeln ausgestattet. Das Mikrosystem besteht bspw. aus einem Halbleitermaterial (z. B. Silizium), Kunststoff oder Glas oder einem oder einem Mischverbund aus mindestens zwei dieser Materialien.

Der Chipkörper des Mikrosystems 20 besitzt eine zumindest abschnittsweise ebene Außenfläche 22. Zur Verbindung mit anderen Mikrosystemen oder Ver- oder Entsorgungseinrichtungen sind in der ebenen Außenfläche 22 Öffnungen 23 vorgesehen, durch die auf die Struktur der Kanäle 21 oder Kompartimente zugegriffen werden kann. Die Zahl und Anordnung von Öffnungen 23 wird in

Abhängigkeit von der Aufgabenstellung bei der Gestaltung des Mikrosystems gewählt. Beispielhaft wird in Fig. 1 eine einzelne Öffnung 23 gezeigt, die einen Durchmesser von z. B. 500 μm besitzt und der Einkopplung einer Suspensionsprobe von der Flüssigkeitsleitung 10 in den Kanal 21 dient. Allgemein bildet die Öffnung einen Einlass oder Auslass in der Wand des Fluidiksystems. In der Umgebung der Öffnung oder Bohrungen 23 besitzt die Außenfläche 22 eine ebene, glatte Oberfläche. Die glatte Oberfläche ist bei den meisten Chipmaterialien an sich gegeben.

Die Dichtungseinrichtung 30 besteht beispielsweise aus einer konusförmigen Hülse 32, an deren breiteren Stirnfläche (in Fig. 1 Unterseite) die erste Dichtungsfläche 31 gebildet ist. Beim dargestellten Beispiel besitzt die Hülse 32 eine untere Auskragung 33. Durch die Auskragung 33 wird einerseits die erste Dichtungsfläche 31 vergrößert und andererseits eine Angriffsfläche für die Klemmeinrichtung 40 (siehe Fig. 2) geschaffen. Die Auskragung 33 ist allerdings kein zwingendes Merkmal der Erfindung. Die Dichtungsfunktion kann auch mit einer einfach konischen Hülse 32 oder bei geeigneter Innenform der Klemmeinrichtung 40 durch eine Hülse in Form eines geraden Zylinders gebildet werden. Allgemein sind die Außenform der Hülse 32 und die Innenform der Klemmeinrichtung 40 so gebildet, dass eine Kraft mindestens hin zur Außenfläche des Mikrosystems ausgeübt werden kann. Die erste Dichtungsfläche 31 besitzt eine Dimension von mindestens 10 mm^2 , vorzugsweise 20 mm^2 .

Die Dichtungseinrichtung 30 besteht aus einem elastischen Kunststoffmaterial, wie z. B. Silikonmaterial, Gummi oder einem anderen elastischen Kunststoff, das vorzugsweise sterilisierbar, nicht quellbar, und biologisch unbedenklich ist. Das Material ist vorzugsweise so weich, dass in Zusammenarbeit mit der Klemmeinrichtung eine Abdichtung ermöglicht wird, ohne den Chipkörper zu deformieren oder zu zerstören. Es besitzt beispielsweise eine Härte im Bereich 30-50 Shore A.

Es werden vorzugsweise Materialien verwendet, die eine hohe Beständigkeit gegen Temperatur, Lösungsmittel (z. B. organische Lösungsmittel wie Ethanol) und nichtionische, anionische und kationische Tenside aufweisen und/oder die ein Sterilisieren der Vorrichtung durch Autoklavieren (z. B. 20 Minuten bei rd. 120°C im gespannten Wasserdampf bei 2 bar) ermöglichen.

Im Inneren besitzt die Hülse 32 einen Hohlkanal 34, der zur lösbaren Aufnahme des Endbereichs 11 der Flüssigkeitsleitung 10 ausgebildet ist. Der Hohlkanal 34 bildet eine zweite Dichtungsfläche 35, die eine Kontaktfläche der Dichtungseinrichtung 30 mit dem Endbereich 11 darstellt. Die konische zweite Dichtungsfläche 35 besitzt eine Dimension von mindestens 10 mm^2 , vorzugsweise 20 mm^2 . Der Innendurchmesser des Hohlkanals 34 ist vorzugsweise so gewählt, dass er maximal so groß wie der Außendurchmesser des Endbereichs 11, vorzugsweise jedoch geringfügig kleiner ist.

Zur Ausbildung der flüssigkeitsdichten Ankopplung wird die Dichtungseinrichtung 30 an den Schlauch 10 und an das Mikrosystem 20 mit der Klemmeinrichtung 40 angepresst, wie es schematisch in Figur 2 illustriert ist. Die Klemmeinrichtung 40 wird durch einen Hohlstempel 41 gebildet, der mit einem schematisch gezeigten Klemmmechanismus 42 gegen das Mikrosystem 20 gepresst werden kann. Die Kraftausübung erfolgt entsprechend den Pfeilen senkrecht zur Außenfläche 22. Der Hohlstempel 41 bildet eine konische Aufnahme 43, deren Innenform an die Außenform der Hülse 32 angepasst ist. Die Kontaktfläche zwischen den Innen- und Außenformen besitzt eine Dimension von mindestens 10 mm^2 , vorzugsweise 33 mm^2 . Wenn der Hohlstempel 41 gegen das Mikrosystem 20 gepresst wird, erfolgt eine Komprimierung des Dichtungsmaterials und die ersten und zweiten Dichtungsflächen 31, 35 werden flüssigkeitsdicht. Dieser Zustand ist in Fig. 2 illustriert.

Die Figuren 1 und 2 zeigen als besonderen Vorteil der erfindungsgemäßen Kopplungseinrichtung, dass das Ende 12 der Flüssigkeitsleitung 10 unmittelbar an die Öffnung 23 des Kanals 21 angrenzt. Proben werden von der Flüssigkeitsleitung 10 totvolumenfrei in den Kanal 21 übertragen. Die Flüssigkeitsleitung 10 mündet ohne die Zwischenschaltung von Adaptern oder dgl. direkt in den Kanal 21.

Die erfindungsgemäße Ankopplung mit der Kopplungseinrichtung 100 erfolgt je nach Anwendung und Aufbau der Klemmeinrichtung 40 nach einer der folgenden Prozeduren. Erstens ist es möglich, zunächst den Endbereich 11 der Flüssigkeitsleitung 10 in die Hülse 32 der Dichtungseinrichtung 30 einzusetzen und dann die Dichtungseinrichtung 30 in die Aufnahme 43 der Klemmeinrichtung 40 zu schieben. Anschließend wird die Klemmeinrichtung 40 mit der Dichtungseinrichtung über der Öffnung 23 positioniert und am Mikrosystem 20 fixiert. Alternativ ist es möglich, zunächst die Dichtungseinrichtung 30 mit der eingesetzten Flüssigkeitsleitung 10 über der Öffnung 23 zu positionieren und dann die Klemmeinrichtung 40 aufzusetzen und festzuziehen, um den flüssigkeitsdichten Verbund herzustellen. Schließlich ermöglicht es die erfindungsgemäße Kopplungseinrichtung alternativ, zunächst allein die Dichtungseinrichtung 30 über der Öffnung 23 mit der Klemmeinrichtung 40 aufzusetzen, ohne jedoch die Klemmeinrichtung 40 an das Mikrosystem 20 anzupressen. In diesem Zustand kann der Endbereich 11 der Flüssigkeitsleitung 10 in die Hülse 32 geschoben und anschließend die Klemmeinrichtung 40 festgezogen werden. Diese Verfahrensweise ist insbesondere bei der Verwendung von Dichtungseinheiten von Vorteil, die unten in Bezug auf die Figuren 3 bis 6 beschrieben werden.

Eine abgewandelte Ausführungsform der erfindungsgemäßen Kopplungseinrichtung 100 ist in auseinandergezogener Darstellung perspektivisch in Fig. 3 gezeigt. Bei dieser Gestaltung werden mehrere Flüssigkeitsleitungen 10 an ein fluidisches Mikrosystem

22 angekoppelt, wobei als Dichtungseinrichtung 30 zwei Dichtungseinheiten 36 und als Klemmeinrichtung 40 ein Fluidikblock 45 vorgesehen sind. Mit den Flüssigkeitsleitungen oder Hohlkörpern 10 werden eine oder mehrere extern induzierte Flüssigkeitsströmungen unabhängig voneinander in das mikrofluidische System hinein und/oder hinausgeleitet.

Das Mikrosystem 20 besteht aus zwei Komponenten, nämlich dem eigentlichen Chipkörper 24 und einer aufgesetzten Halteplatte 25. Der Chipkörper 24 enthält die Kanal- oder Kompartimentstruktur mit einer Mikroelektrodeneinrichtung, von der elektrische Kontakte 26 an den Rand des Chipkörpers 24 geführt sind. Der Chipkörper 24 besteht bspw. aus einem Glasverbund mit einer Vielzahl von Fluidik-Öffnungen, die jeweils der Öffnung 23 in Fig. 1 entsprechen. Es sind bspw. acht Fluidik-Öffnungen mit einem Durchmesser von jeweils 500 µm vorgesehen. Die Halteplatte 25 ist auf der Oberseite des Chipkörpers 24 vorgesehen und besitzt zwei Aussparungen 27 jeweils zur Aufnahme einer Dichtungseinheit 36 und ein Beobachtungsfenster 28, durch das der gläserne Chipkörper 24 freiliegt. Es ist ein besonderer Vorteil der Erfindung, dass die Kopplungseinrichtung in z-Richtung (d. h. senkrecht zur oberen Außenfläche des Chipkörpers 24) eine derart niedrige Bauhöhe besitzt, dass das Innere des Mikrosystems 20 durch ein optisches Mikroskop abgebildet werden kann. Die Justierung der optischen Komponenten des Mikroskops wird durch Teile der Kopplungseinrichtung nicht behindert.

Jede Dichtungseinheit 36, die vergrößert in Fig. 4 illustriert ist, besteht aus vier konusförmigen Dichtungseinrichtungen 30, die jeweils analog zur Dichtungseinrichtung 30 gemäß Fig. 1 aufgebaut und über die durchgehende Auskragung 33 als Reihe miteinander verbunden sind. Die Abstände der Dichtungseinrichtungen 30 in der Dichtungseinheit 36 entsprechen gerade den Abständen der Fluidik-Öffnungen im Chipkörper 26.

Der Fluidikblock 45, der in weiteren Einzelheiten von zwei Seiten in Fig. 5 gezeigt ist, erfüllt die Funktion der Klemmeinrichtung 40. Er besteht aus einer Trägerplatte 46, an deren zum Mikrosystem 20 weisenden Seite zwei Hohlstempelreihen 47 vorgesehen sind, die gleichzeitig Schlauchführungen und Aufnahmen für die Dichtungseinheiten 36 bilden. Der Fluidikblock 45 besteht vorzugsweise aus Metall, Metalllegierungen, Kunststoffen, wie z. B. Teflon, PEEK, KEL-F, oder Keramik.

Zur Ankopplung der Flüssigkeitsleitungen 10 an das Mikrosystem 20 werden die Dichtungseinheiten 36 in die Hohlstempelreihen 47 eingesetzt. Dies kann unter geringer Druckausübung manuell erfolgen. Anschließend wird der Fluidikblock 45 auf das Mikrosystem 20 aufgesetzt. Die Unterseiten der Dichtungseinheiten 36 werden von den Aussparungen 27 in der Halteplatte 25 aufgenommen. Mit einem mechanischen Aufbau (nicht dargestellt) werden der Fluidikblock 45 und das Mikrosystem 20 miteinander verbunden. Anschließend werden die Flüssigkeitsleitungen 10 in die Hohlkanäle der Dichtungseinrichtungen eingeführt und der Fluidikblock 45 an das Mikrosystem angepresst. Vorteilhafterweise wird der flüssigkeitsdichte Verbund gleichzeitig für alle Flüssigkeitsleitungen hergestellt. Für den Fall, dass eine oder mehrere Fluidik-Öffnungen nicht an eine Leitung angekoppelt werden sollen, werden in die entsprechenden Dichtungseinrichtungen massive Füllkörper, z. B. in Stabform, eingesetzt.

Eine abgewandelte Bauform der Kopplungseinrichtung gemäß Fig. 3 ist in Fig. 6 illustriert. Zusätzlich zu dem Mikrosystem 20 mit dem Chipkörper 24 und der Halteplatte 25 ist ein Chipträger (sog. Pillar) 48 dargestellt, der mit dem Fluidikblock 45 zusammenwirkt. Das Bezugszeichen 29 verweist auf einen Leiterplattenadapter, der mit den elektrischen Kontakten 26 des Chipkörpers zur elektrischen Ansteuerung des Mikrosystems zusammenwirkt.

Der Aufbau gemäß Fig. 6 wird wie folgt zusammengesetzt. Der Chipkörper 24 wird mit der Halteplatte 25 verbunden (z. B. verklebt). Die Halteplatte 25 dient der Erhöhung der Festigkeit des Chipkörpers und der Kühlung (Wärmesenke). Die Halteplatte 25 wird an den Chipträger 48 geschraubt. Sie besitzt zwei parallele Langlöcher entsprechend den oben genannten Aussparungen 27, zwischen denen sich das Beobachtungsfenster 28 befindet. Auf der Oberseite des Chipträgers 48 und der Unterseite des Fluidikblocks 45 befinden sich Führungsstifte 49 zur Justierung des Fluidikblocks 45 auf dem Chipträger 48. Die zwischen Chipträger 48 und Chipkörper 24 angeordneten Dichtungseinheiten 36 erfüllen zwei Aufgaben, nämlich die Aufnahme der Flüssigkeitsleitungen 10 und die Abdichtung der Endabschnitte der Flüssigkeitsleitungen.

Das Mikrosystem 20 ist dazu eingerichtet, Moleküle oder Partikel in Flüssigkeiten zu analysieren, separieren und/oder zu isolieren. Es sollen beispielsweise Mikroobjekte, wie Zellen und artifizielle Partikel in der Größenordnung von üblicherweise 2 µm bis 100 µm analysiert, manipuliert, poriert, separiert und/oder mikroskopisch bewertet werden. Das Mikrosystem 20 bildet bspw. einen Sortierer. Hierzu enthält der Chipkörper mindestens einen Kanal mit einer Sortiereinrichtung, wie sie in fluidischen Mikrosystemen an sich bekannt ist. Sie basieren bspw. auf der dielektrischen Trennung von Partikeln mit verschiedenen, im Mikrosystem gemessenen Eigenschaften. Eine Suspension mit einem Partikelgemisch wird über eine Flüssigkeitsleitung in den Kanal eingeführt. Zur Einkopplung wird die Probe von einem Hüllstrom beschleunigt eingeführt, der bspw. eine Strömungsgeschwindigkeit bis zu 2000 pl/s besitzt. Nach der Sortierung werden zwei Teilströme aus dem Mikrosystem abgeführt, die jeweils zur beschleunigten Auskopplung wiederum mit einem Hüllstrom beschleunigt werden.

In Fig. 7 ist das Ergebnis eines Tests der erfindungsgemäßen Kopplungseinrichtung illustriert. Im Experiment wurde die Geschwindigkeit im Kanal des Mikrosystems in Abhängigkeit vom Druck in einem Hüllstrombehälter, mit dem die Geschwindigkeit des Hüllstroms eingestellt wird, gemessen. Mit zunehmendem Druck ergibt sich eine nur geringfügige Schwankung der Strömungsgeschwindigkeit im Kanal. Der Strom im Kanal wird in vernachlässigbarer Weise durch die Erhöhung der Strömungsgeschwindigkeit der Hüllströme beeinflusst. Dies belegt die hohe Dichtigkeit der erfindungsgemäßen Kopplungseinrichtung. Im Gegensatz hierzu wurde beim Test einer herkömmlichen Kopplungseinrichtung mit Schraubadaptern eine starke Abhängigkeit der Strömungsgeschwindigkeit im Kanal von der Durchflussrate des Hüllstroms beobachtet.

Die in der vorstehenden Beschreibung, den Zeichnungen und den Ansprüchen offenbarten Merkmale der Erfindung können sowohl einzeln als auch in Kombination für die Verwirklichung der Erfindung in ihren verschiedenen Ausgestaltungen von Bedeutung sein.

Patentansprüche

1. Kopplungseinrichtung (100), insbesondere zur flüssigkeitsdichten Ankopplung mindestens einer Flüssigkeitsleitung (10) an ein Fluidiksystem (20), die umfasst:

- mindestens eine Dichtungseinrichtung (30), die zur Aufnahme eines Endbereichs (11) der Flüssigkeitsleitung (10) ausgebildet ist und eine erste Dichtungsfläche (31) zur Auflage auf einer Außenfläche (22) des Fluidiksystems derart besitzt, dass das Ende der Flüssigkeitsleitung (10) von der ersten Dichtungsfläche (31) lateral umgeben wird und zu einer Öffnung (23) in der Außenfläche (22) weist, und
- eine Klemmeinrichtung (40), mit der die Dichtungseinrichtung (30) an das Fluidiksystem (20) anpressbar ist, so dass die erste Dichtungsfläche (31) mit der Außenfläche (22) eine flüssigkeitsdichte Verbindung eingeht.

2. Kopplungseinrichtung gemäß Anspruch 1, bei der die Klemmeinrichtung (40) durch mindestens einen Hohlstempel (41) gebildet wird, der eine Aufnahme (43) für mindestens einen Teil der Dichtungseinrichtung (30) aufweist und mit dem die Dichtungseinrichtung (30) an das Fluidiksystem (20) anpressbar ist.

3. Kopplungseinrichtung gemäß Anspruch 2, bei der der Hohlstempel (41) für die Dichtungseinrichtung (30) eine konische oder eine zylindrische Aufnahme (43) bildet.

4. Kopplungseinrichtung gemäß einem der vorhergehenden Ansprüche, bei der die Dichtungseinrichtung (30) einen inneren Hohlkanal (34) aufweist, der zur lösbaren Aufnahme des Endbereichs (11) der Flüssigkeitsleitung (10) ausgebildet ist, wobei der innere Hohlkanal (34) eine zweite Dichtungsfläche (33)

bildet und die Dichtungseinrichtung (30) mit dem Hohlstempel an den Endbereich (11) der Flüssigkeitsleitung (10) anpressbar ist, so dass die zweite Dichtungsfläche (33) mit der Oberfläche des Endbereichs (11) eine flüssigkeitsdichte Verbindung eingeht.

5. Kopplungseinrichtung gemäß einem der vorhergehenden Ansprüche, bei der die Dichtungseinrichtung (30) aus einem elastischen Material besteht.

6. Kopplungseinrichtung gemäß einem der vorhergehenden Ansprüche, bei der mehrere Dichtungseinrichtungen (30) vorgesehen sind, die mindestens eine Dichtungseinheit (36) bilden und mit denen mehrere Flüssigkeitsleitungen (10) gleichzeitig an das Fluidiksystem (20) ankoppelbar sind.

7. Kopplungseinrichtung gemäß Anspruch 6, bei der die Dichtungseinrichtungen (30) in der Dichtungseinheit (36) reihenweise oder matrixartig miteinander verbunden sind.

8. Kopplungseinrichtung gemäß einem der vorhergehenden Ansprüche, bei der das Fluidiksystem (20) ein fluidisches Mikrosystem ist.

9. Verfahren zur flüssigkeitsdichten Ankopplung mindestens einer Flüssigkeitsleitung (10) an ein Fluidiksystem (20), insbesondere mit einer Kopplungseinrichtung (100) gemäß einem der vorhergehenden Ansprüche, mit den Schritten:

- Bildung eines Verbundes aus der mindestens einen Flüssigkeitsleitung (10) mit jeweils einer Dichtungseinrichtung (30), der Klemmeinrichtung (40) und dem Fluidiksystem (20), und
- Betätigung der Klemmeinrichtung (40) zur Ausbildung einer Anpresskraft derart, dass die Dichtungseinrichtung (30) mit der Außenfläche des Fluidiksystems (20) die flüssigkeitsdichte Verbindung bildet.

10. Verfahren gemäß Anspruch 9, bei dem zur Bildung des Verbundes der Endbereich (11) der Flüssigkeitsleitung (10) in eine Dichtungseinrichtung (30) gesteckt wird, die vorher mit der Klemmeinrichtung (40) am Fluidiksystem (20) positioniert wurde, so dass das Ende der Flüssigkeitsleitung (10) auf eine Öffnung in der Außenfläche des Fluidiksystems (20) weist.

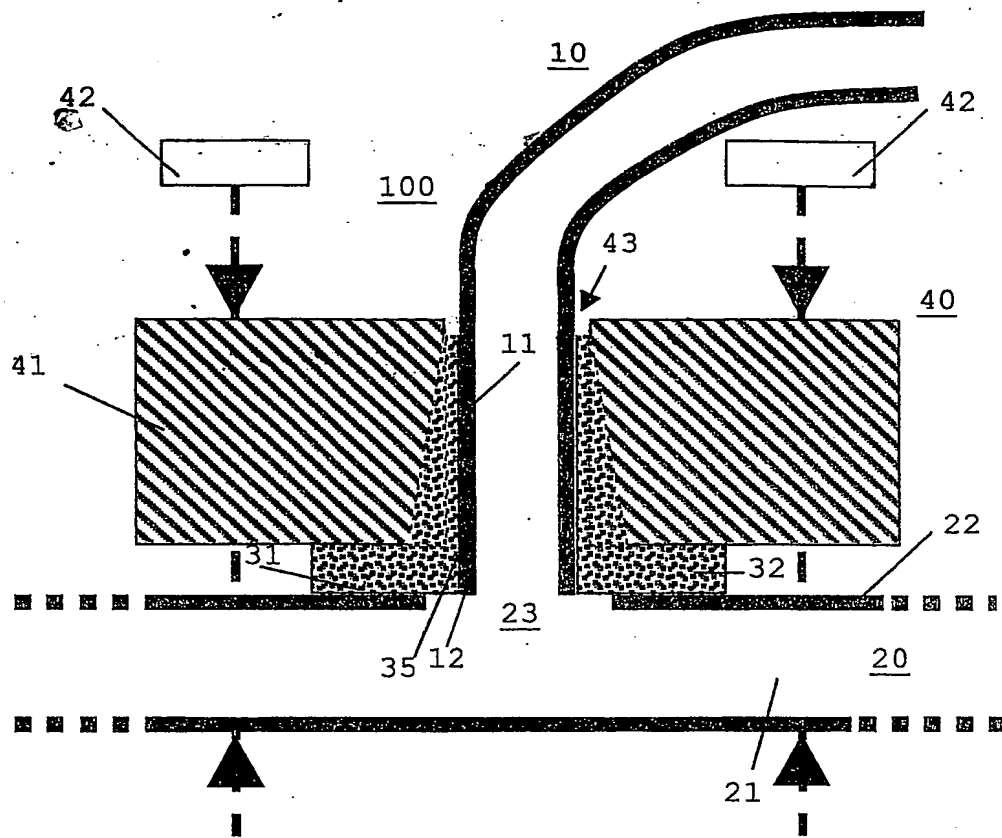
11. Verfahren gemäß Anspruch 9, bei dem zur Bildung des Verbundes der Endbereich (11) der Flüssigkeitsleitung (10) in eine Dichtungseinrichtung (30) gesteckt wird, die anschließend mit der Klemmeinrichtung (40) verbunden und am Fluidiksystem (20) positioniert wird, so dass das Ende der Flüssigkeitsleitung (10) auf eine Öffnung in der Außenfläche des Fluidiksystems (20) weist.

**Vorrichtung und Verfahren zur Leitungsankopplung
an fluidische Mikrosysteme**

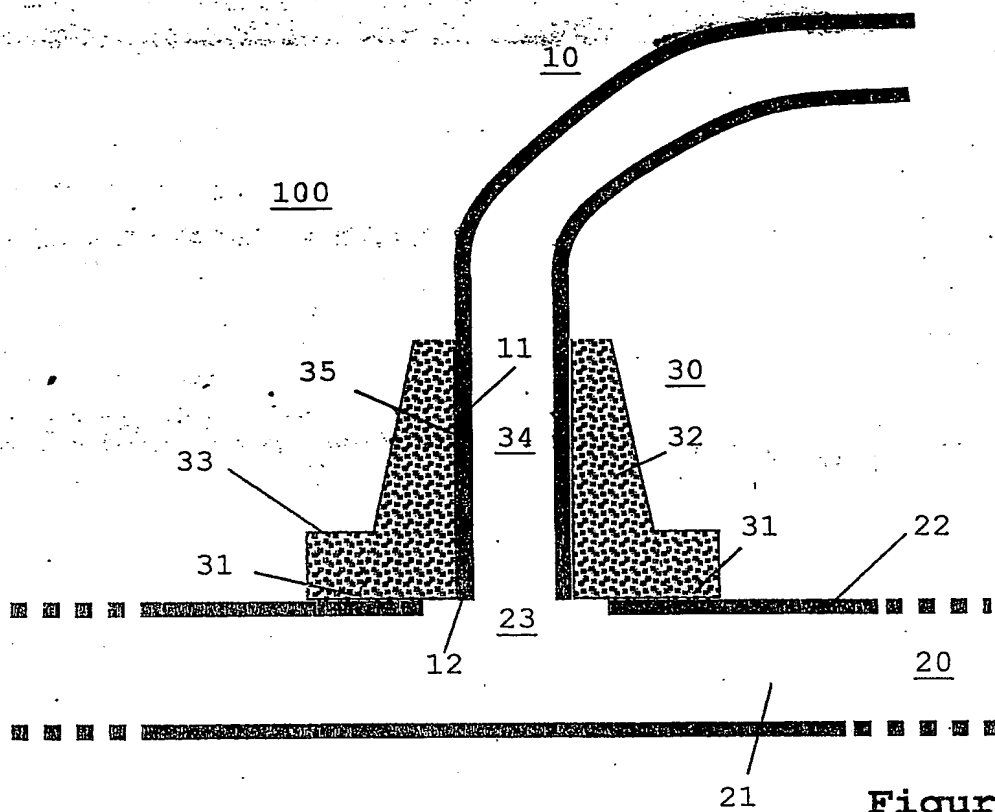
Zusammenfassung

Es wird eine Kopplungseinrichtung (100), insbesondere zur flüssigkeitsdichten Ankopplung mindestens einer Flüssigkeitsleitung (10) an ein Fluidiksystem (20) beschrieben, die umfasst: mindestens eine Dichtungseinrichtung (30), die zur Aufnahme eines Endbereichs (11) der Flüssigkeitsleitung (10) ausgebildet ist und eine erste Dichtungsfläche (31) zur Auflage auf einer Außenfläche (22) des Fluidiksystems derart besitzt, dass das Ende der Flüssigkeitsleitung (10) von der ersten Dichtungsfläche (31) lateral umgeben wird und zu einer Öffnung (23) in der Außenfläche (22) weist, und eine Klemmeinrichtung (40), mit der die Dichtungseinrichtung (30) an das Fluidiksystem (20) anpressbar ist, so dass die erste Dichtungsfläche (31) mit der Außenfläche (22) eine flüssigkeitsdichte Verbindung eingeht.

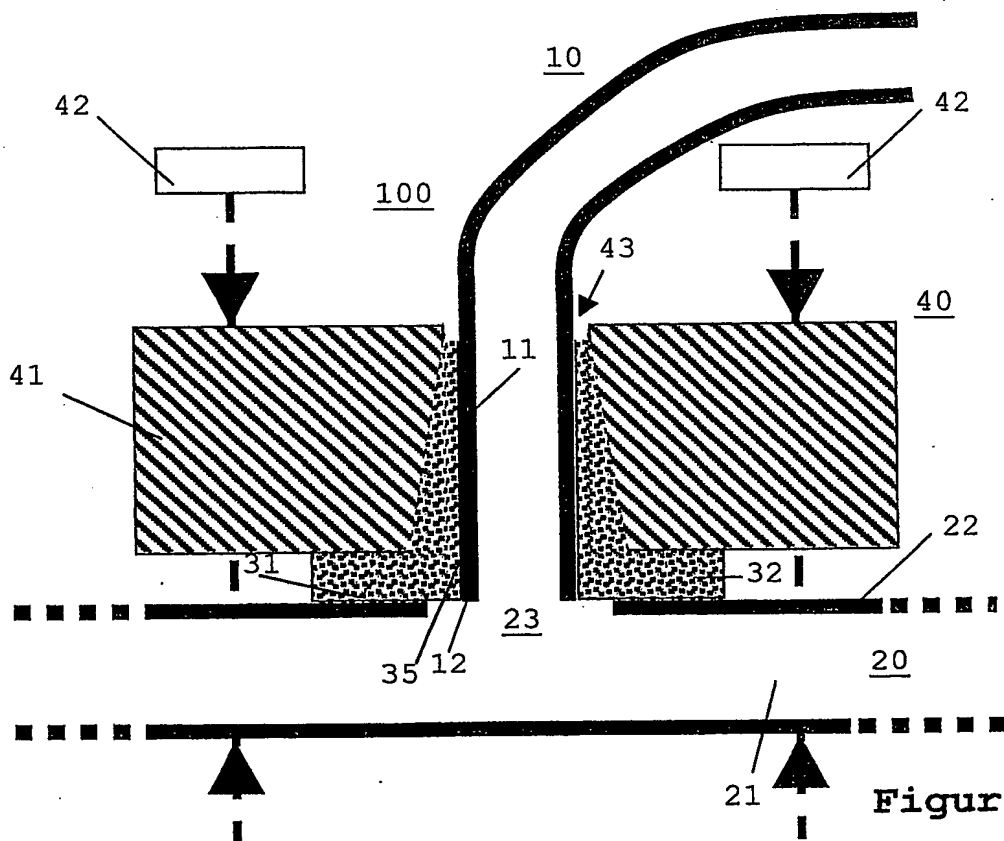
Figur 2



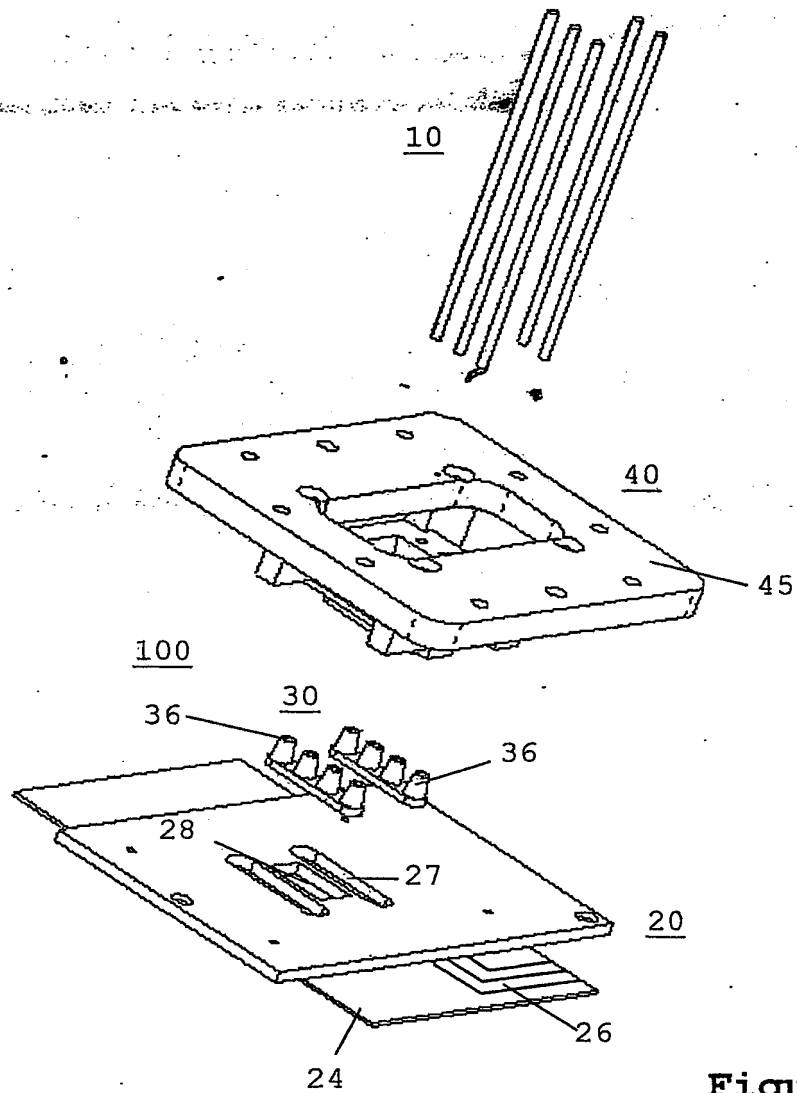
Figur 2



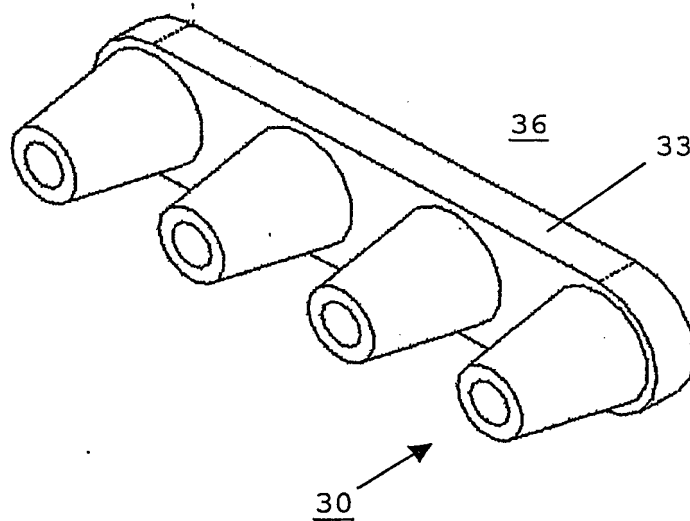
Figur 1



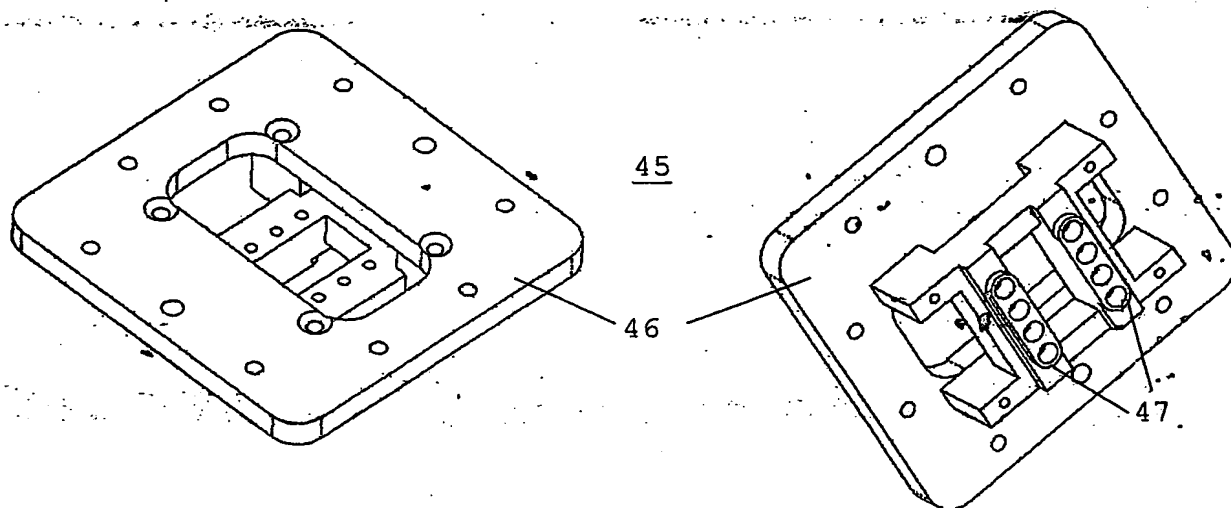
Figur 2



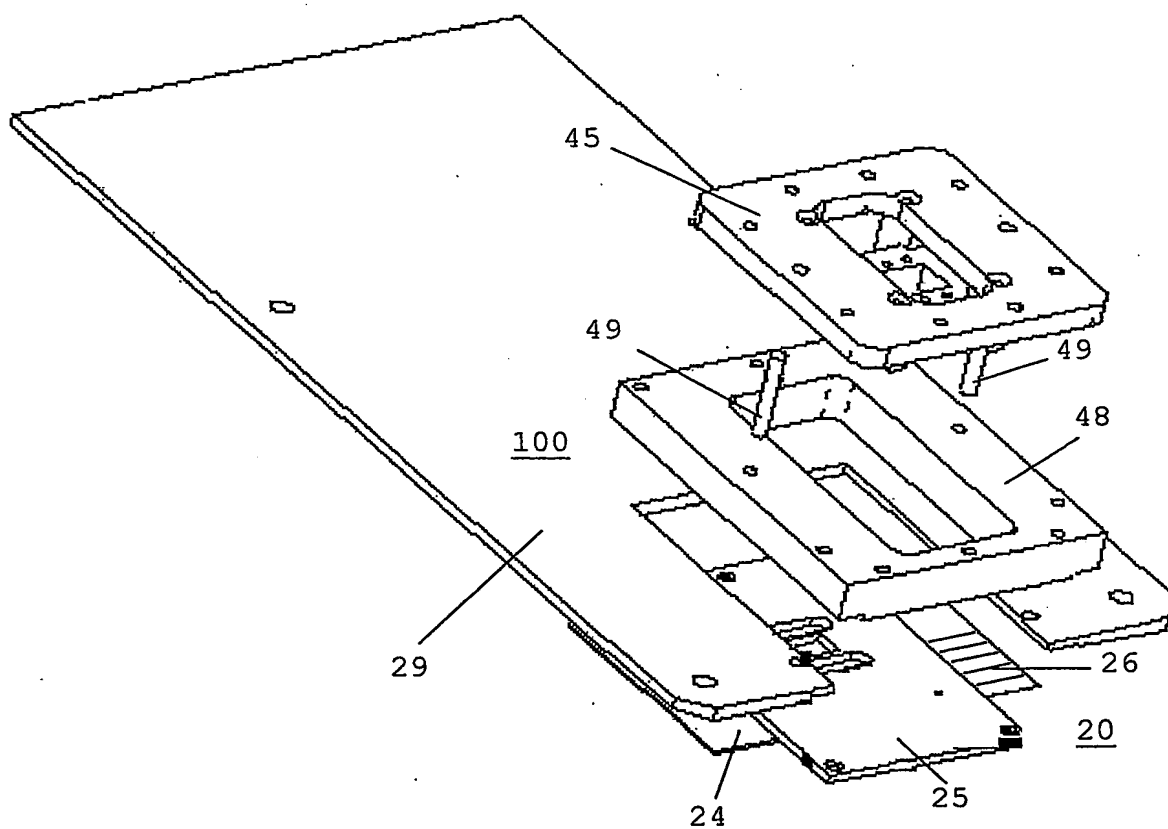
Figur 3



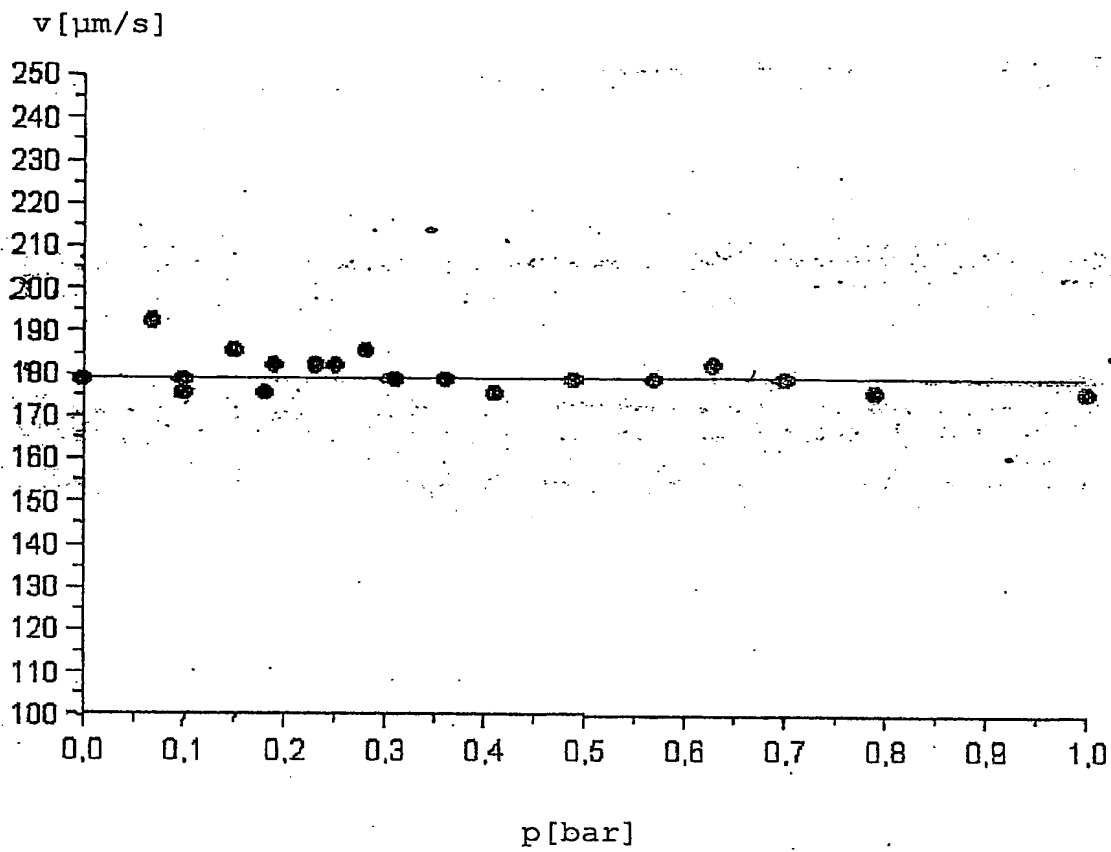
Figur 4



Figur 5



Figur 6



Figur 7

**This Page is Inserted by IFW Indexing and Scanning
Operations and is not part of the Official Record**

BEST AVAILABLE IMAGES

Defective images within this document are accurate representations of the original documents submitted by the applicant.

Defects in the images include but are not limited to the items checked:

☐ **BLACK BORDERS**

☐ **IMAGE CUT OFF AT TOP, BOTTOM OR SIDES**

☐ **FADED TEXT OR DRAWING**

☒ **BLURRED OR ILLEGIBLE TEXT OR DRAWING**

☐ **SKEWED/SLANTED IMAGES**

☐ **COLOR OR BLACK AND WHITE PHOTOGRAPHS**

☐ **GRAY SCALE DOCUMENTS**

☐ **LINES OR MARKS ON ORIGINAL DOCUMENT**

☐ **REFERENCE(S) OR EXHIBIT(S) SUBMITTED ARE POOR QUALITY**

☐ **OTHER:** _____

IMAGES ARE BEST AVAILABLE COPY.

As rescanning these documents will not correct the image problems checked, please do not report these problems to the IFW Image Problem Mailbox.